



REC'D 27 NOV 2000

WIPO

PCT

FR00/2805

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 10 NOV. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITE

PRESENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMEMENT A LA REGLE
17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIÈGE
25 bis, rue de Saint-Petersbourg
75009 PARIS cedex 09
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 99 30
<http://www.inpi.fr>



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : (1) 42.94.52.52 Télécopie : (1) 42.93.59.30

Réserve à l'INPI

Téléphone : (1) 42.94.52.54 / Télécopie : (1) 42.93.35.35

DATE DE REMISE DES PIÈCES **11 OCT 1999**

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **9912643**

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **75 INPI PARIS**

DATE DE DÉPÔT **11 OCT. 1999**

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Monsieur André BOURGOUIN
BEAUFOUR IPSEN - S.C.A.F.
Direction de la Propriété Industrielle
42 rue du Docteur Blanche
75016 PARIS

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen

☐ demande initiale ☒ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent PG 8225 références du correspondant RS 282-AB/DD 01 44 30 43 43 téléphone date

Établissement du rapport de recherche ☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☒ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Dérivés d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application à titre de médicaments

3 DEMANDEUR (S) N° SIREN [3-0-8-1-9-7-1-8-5] code APE/NAF [7-4-1-J]

Norm et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES SCRAS

Forme juridique

Société par actions simplifiée

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s)

51/53 rue du Docteur Blanche
75016 PARIS

Pays

FRANCE

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs ☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

En cas d'usurfructes de pleins, poursuivre sur papier libre ☐

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES ☐ requête pour la 1ère fois ☐ requête antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine : numéro : date de dépôt : nature de la demande :

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

A. BOURGOUIN, mandataire

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION : SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 112 11 230099

Vos références pour ce dossier (facultatif)		RS CAS 282 - AB/CJ	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		99/12643	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application à titre de médicaments.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S) 51-53, rue du Docteur Blanche 75016 PARIS FRANCE			
DÉSIGNED(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CHABRIER de LASSAUNIERE	
Prénoms		Pierre-Etienne	
Adresse	Rue	134 quai Louis Blériot	
	Code postal et ville	75016	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		HARNETT	
Prénoms		Jeremiah	
Adresse	Rue	32 allée de la Bergerie	
	Code postal et ville	91190	GIF-SUR-YVETTE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 21 septembre 2000 André BOURGOIN, mandataire			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Dérivés d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application à titre de médicaments

La présente invention concerne l'utilisation de composés de formule générale (I) pour préparer un médicament destiné à inhiber les monoamine oxydases (MAO) et/ou la peroxydation lipidique. Elle a également pour objet, en tant que médicaments, des composés de formule générale (II) définie ci-après. Elle concerne de plus de nouveaux composés de formule générale (III).

Compte tenu du rôle potentiel des MAO et des ROS en physiopathologie, les nouveaux dérivés décrits répondant à la formule générale (I) peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où ces enzymes et/ou ces espèces radicalaires sont impliquées. Notamment :

- 10 • les troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurologiques où l'on peut notamment citer la maladie de Parkinson, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'infarctus cérébral, l'hémorragie sub arachnoïde, l'épilepsie, le vieillissement, les démences séniles, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, les neuropathies périphériques, la douleur ;
- 15 • la schizophrénie, les dépressions, les psychoses ;
- les troubles de la mémoire et de l'humeur ;
- les pathologies comme par exemple la migraine ;
- les troubles du comportement, la boulimie et l'anorexie ;
- 20 • les maladies auto-immunes et virales comme par exemple le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications, la sclérose en plaques.
- l'addiction aux substances toxiques ;
- les pathologies inflammatoires et prolifératives ;

- et plus généralement toutes les pathologies caractérisées par une production excessive des ROS et/ou une participation des MAO.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication des ROS (*Free Radic. Biol. Med.* (1996) 20, 675-705 ; *Antioxid. Health Dis.* (1997) 4 (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1-52) ainsi que l'implication des MAO (Goodman & Gilman's : *The pharmacological basis of therapeutics* , 9th ed., 1995, 431-519).

L'intérêt d'une combinaison des activités inhibitrice de MAO et inhibitrice de ROS est par exemple bien illustré dans la maladie de Parkinson. Cette pathologie est caractérisée par une perte des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatal dont la cause serait en partie liée à un stress oxydatif dû aux ROS. De la dopamine exogène à partir de L Dopa est utilisé en thérapeutique afin de maintenir des taux suffisants de dopamine. Les inhibiteurs de MAO sont aussi utilisés avec la L Dopa pour éviter sa dégradation métabolique mais n'agissent pas sur les ROS . Des composés agissant à la fois sur les MAO et les ROS auront donc un avantage certain.

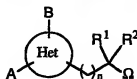
La demande de brevet européen EP 432 740 décrit des dérivés d'hydroxyphénylthiazoles, lesquels peuvent être utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires, en particulier les maladies rhumatismales. Ces dérivés d'hydroxyphénylthiazoles montrent des propriétés de piègeurs de radicaux libres et d'inhibiteurs du métabolisme de l'acide arachidonique (ils inhibent la lipoxigénase et la cyclooxygénase).

D'autres dérivés d'hydroxyphénylthiazoles ou d'hydroxyphényloxazoles sont décrits dans la demande de brevet PCT WO 99/09829. Ceux-ci possèdent des propriétés analgésiques.

Dans un domaine différent, la demanderesse a elle-même précédemment décrit dans la demande de brevet PCT WO 98/58934 des dérivés d'amidines ayant la faculté d'inhiber les NO Synthases et/ou la peroxydation lipidique.

La demanderesse a maintenant découvert de façon surprenante que certains intermédiaires des premières étapes de synthèse des amidines décrites dans la demande de brevet PCT WO 98/58934, et plus généralement certains dérivés d'hétérocycles à cinq chaînons, à savoir les produits de formule générale (I) définie ci-après, possèdent des propriétés d'inhibition des MAO et/ou d'inhibition de la peroxydation lipidique. Ces propriétés avantageuses offrent l'intérêt d'ouvrir à de tels composés de nombreuses applications dans le traitement des maladies neurodégénératives, et notamment celles indiquées précédemment.

Selon l'invention, les composés répondant à la formule générale (I)

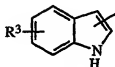


(I)

dans laquelle :

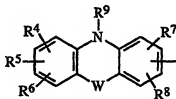
A représente

soit un radical



- 5 dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



dans lequel R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR¹⁰R¹¹,

- 10 R¹⁰ et R¹¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹², ou bien R¹⁰ et R¹¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle
- 15 pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

R¹² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR¹³R¹⁴,

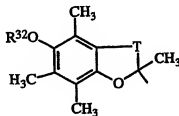
- R¹³ et R¹⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹³ et R¹⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
- 5 groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R⁹ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹⁵,
R¹⁵ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR¹⁶R¹⁷,
R¹⁶ et R¹⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 10 ou bien R¹⁶ et R¹⁷ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- 15 et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR¹⁸-, dans lequel R¹⁸ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical



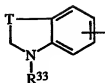
- dans lequel Q représente -OR²², -SR²² ou -NR²³R²⁴, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le
- 20 groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR¹⁰R¹¹,
R¹⁰ et R¹¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹², ou bien R¹⁰ et R¹¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis
- 25 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R¹² représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou NR¹³R¹⁴,
R¹³ et R¹⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 30 ou bien R¹³ et R¹⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le

- groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R²² représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux
- 5 alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,
- R²³ et R²⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical -CO-R²⁵,
- R²⁵ représentant un radical alkyle,
- et R¹⁹, R²⁰ et R²¹ représentant, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe
- 10 OH ou SR²⁶, ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou NR²⁷R²⁸,
- R²⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R²⁷ et R²⁸ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR²⁹, ou bien R²⁷ et R²⁸ formant ensemble avec l'atome d'azote un
- 15 hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle
- pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R²⁹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR³⁰R³¹,
- 20 R³⁰ et R³¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³⁰ et R³¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
- groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple
- 25 azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- soit un radical



dans lequel R³² représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
et T représente un radical -(CH₂)_m- avec m = 1 ou 2,

soit enfin un radical



- dans lequel R^{33} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ ou $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$,
- Σ représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,
- R^{34} et R^{35} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R^{36} et R^{37} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou $NR^{10}R^{11}$,
- R^{10} et R^{11} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{12}$, ou bien R^{10} et R^{11} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R^{12} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{13}R^{14}$, R^{13} et R^{14} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{13} et R^{14} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- et T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;
- Het représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 2 à 4 hétéroatomes, les chaînons comprenant des hétéroatomes étant choisis parmi $-O-$, $-S-$ et $-NR^{38}$, R^{38} , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;
- R^1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle, $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$, $-(CH_2)_g-COR^{40}$, aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle,

arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{40}$,

Z^1 et Z^2 représentant une liaison, -O-, -NR⁴¹- ou -S-,

5 R³⁹ et R⁴¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

R⁴⁰ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁴²R⁴³,

10 R⁴² et R⁴³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy, et R² représente un atome d'hydrogène ;

ou bien R¹ et R², pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un groupe carbonyle ;

B représente un atome d'hydrogène ou un radical $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$,

15 Z³ représentant une liaison, -O-, -NR⁴⁵- ou -S-,

R⁴⁴ et R⁴⁵ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

Ω représente l'un des radicaux NR⁴⁶R⁴⁷, OR⁴⁸ ou SR⁴⁹, dans lesquels :

20 R⁴⁶ et R⁴⁷ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{51}$, ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle,

arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle desdits radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,

25 $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$, $-(CH_2)_k-COR^{51}$,

Z⁴ et Z⁵ représentant une liaison, -O-, -NR⁵²- ou -S-,

ou R⁴⁶ et R⁴⁷ pris ensemble forment avec l'atome d'azote non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de

30 $-CH(R^{53})-$, -NR⁵⁴-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux $-(CH_2)_k-Z^6R^{55}$ et $-(CH_2)_k-COR^{56}$, pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,

Z⁶ représentant une liaison, -O-, -NR⁵⁷- ou -S-,

35 R⁵⁰ et R⁵², représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

- R⁵¹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou NR⁵⁸R⁵⁹,
R⁵⁸ et R⁵⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,
5 R⁵³ et R⁵⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{61}$,
Z⁷ représentant une liaison, -O-, -NR⁶²- ou -S-,
R⁶⁰ et R⁶² représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle,
10 arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$ et $-(CH_2)_k-COR^{64}$,
15 R⁶¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁶⁵R⁶⁶,
R⁶⁵ et R⁶⁶ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
Z⁸ représentant une liaison, -O-, -NR⁶⁷- ou -S-,
20 R⁶³ et R⁶⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,
R⁶⁴ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁶⁸R⁶⁹,
R⁶⁸ et R⁶⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
25 alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
R⁵⁵ et R⁵⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle,
30 aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^9R^{70}$ et $-(CH_2)_k-COR^{71}$,
R⁵⁶ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁷²R⁷³,
35 R⁷² et R⁷³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
Z⁹ représentant une liaison, -O-, -NR⁷⁴- ou -S-,

- R⁷⁰ et R⁷⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,
R⁷¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle ou NR⁷⁵R⁷⁶,
5 R⁷⁵ et R⁷⁶ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
et R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent un radical phényle ou pyridyle, ledit radical phényle ou pyridyle étant, d'une part, substitué par 0 à 2 substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, hydroxy et halogène et, d'autre part, substitué :
- 10 (i) soit par un ou deux substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux ((C₁-C₆)alkyl)-R⁷⁷ ;
(ii) soit par deux substituants qui lorsqu'ils sont pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un cycle pyridyle ou tétrahydropyridyle, étant entendu que lorsque le motif (i) est présent, le radical phényle ou pyridyle de R⁴⁸ ou
15 R⁴⁹ peut être encore additionnellement substitué par deux substituants qui, pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, forment un cycle phényle,
R⁷⁷ représentant un radical NR⁷⁸R⁷⁹ ou morpholyn-1-yle, imidazol-1-yle, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yle, thiomorpholin-1-yle, pipérazin-1-yle ou pipérazin-1-yle substitué par un radical alkyle ou alkylcarbonyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone,
20 R⁷⁸ et R⁷⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, (CH₂)_pOH ou (CH₂)_p-pipéridyle,
ou encore R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent un radical tétrazolyloxy, cyano ou -CO-R⁸⁰,
R⁸⁰ représentant un radical hydroxy, -OR⁸¹ ou -NR⁸²R⁸³,
R⁸¹ représentant un radical (C₁-C₄)-alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs
25 radicaux choisis parmi le groupe constitué des radicaux hydroxy, (C₁-C₃)-alkoxy et (C₁-C₃)-alkylamino,
R⁸² et R⁸³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)-alkyle, ou encore, lorsque R⁸² représente un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₄)-alkyle, R⁸³ représente un radical hydroxy, (C₁-C₃)-alkoxy ou tétrazol-5-yle,
30 R⁴⁸ pouvant aussi représenter un atome d'hydrogène ;
- g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;
- ou des sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule générale (I) ;
- peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les monoamine oxydases, en particulier la monoamine oxydase B, et la peroxydation lipidique.
- 35

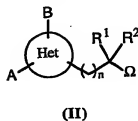
En particulier, Het représentera un groupe imidazole, oxazole, thiazole, isoxazole ou isoxazoline.

Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone. Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un système monocyclique carboné comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison). Par alkynyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une double insaturation (triple liaison). Par allényle, on entend le radical $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$. Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un hétéroatome (O, N ou S). Par hétérocycle, on entend un système mono- ou polycyclique ledit système comprenant au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et S et étant saturé, partiellement ou totalement insaturé ou aromatique. Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène.

Par radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkényle, alkynyle, allénylalkyle, cyanoalkyle et aralkyle, on entend respectivement les radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkényle, alkynyle, allénylalkyle, cyanoalkyle et aralkyle dont le radical alkyle a la signification indiquée précédemment.

Par hétérocycle, on entend notamment les radicaux thiophène, pipéridine, pipérazine, quinoline, indoline et indole. Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Enfin, par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

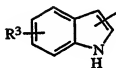
L'invention offre également, à titre de médicaments, les composés de formule générale (II)



dans laquelle :

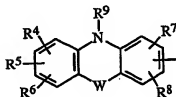
A représente

5 soit un radical



dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



- 10 dans lequel R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ et R¹¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹², ou bien R¹⁰ et R¹¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes
- 15 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R¹² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR¹³R¹⁴,

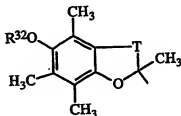
- R¹³ et R¹⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹³ et R¹⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
- 5 groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R⁹ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹⁵,
R¹⁵ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR¹⁶R¹⁷,
R¹⁶ et R¹⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 10 ou bien R¹⁶ et R¹⁷ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- 15 et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR¹⁸-, dans lequel R¹⁸ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical



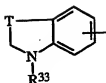
- dans lequel Q représente -OR²², -SR²² ou -NR²³R²⁴, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le
- 20 groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR¹⁰R¹¹,
R¹⁰ et R¹¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹², ou bien R¹⁰ et R¹¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis
- 25 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R¹² représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou NR¹³R¹⁴,
R¹³ et R¹⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 30 ou bien R¹³ et R¹⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le

- groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R²² représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux
- 5 alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,
- R²³ et R²⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical -CO-R²⁵,
- R²⁵ représentant un radical alkyle,
- et R¹⁹, R²⁰ et R²¹ représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe
- 10 OH ou SR²⁶, ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou NR²⁷R²⁸,
- R²⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R²⁷ et R²⁸ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR²⁹, ou bien R²⁷ et R²⁸ formant ensemble avec l'atome d'azote un
- 15 hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R²⁹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR³⁰R³¹,
- 20 R³⁰ et R³¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³⁰ et R³¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
- groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple
- 25 azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- soit un radical



dans lequel R³² représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
et T représente un radical -(CH₂)_m- avec m = 1 ou 2,

soit enfin un radical



- dans lequel R^{33} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-\Sigma NR^{34}R^{35}$ ou $-\Sigma CHR^{36}R^{37}$,
- Σ représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,
- R^{34} et R^{35} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R^{36} et R^{37} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou $NR^{10}R^{11}$,
- R^{10} et R^{11} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-\text{COR}^{12}$, ou bien R^{10} et R^{11} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R^{12} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{13}R^{14}$,
- R^{13} et R^{14} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{13} et R^{14} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- et T représente un radical $-(\text{CH}_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;
- Het représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 2 à 4 hétéroatomes, les chaînons comprenant des hétéroatomes étant choisis parmi $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et $-\text{NR}^{38}$,
- R^{38} , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkenyle, alkenyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;
- R^1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkenyle, allényle, allénylalkyle, alkenyle, cyanoalkyle, $-(\text{CH}_2)_g-\text{Z}^1R^{39}$, $-(\text{CH}_2)_g-\text{COR}^{40}$, aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle,

arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^3R^{39}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{40}$,

Z^1 et Z^2 représentant une liaison, -O-, -NR⁴¹- ou -S-,

- 5 R^{39} et R^{41} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

R^{40} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁴²R⁴³,

- 10 R^{42} et R^{43} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy, et R^2 représente un atome d'hydrogène ;

ou bien R^1 et R^2 , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un groupe carbonyle ;

B représente un atome d'hydrogène ou un radical $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$,

- 15 Z^3 représentant une liaison, -O-, -NR⁴⁵- ou -S-,

R^{44} et R^{45} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

Ω représente l'un des radicaux NR⁴⁶R⁴⁷, OR⁴⁸ ou SR⁴⁹, dans lesquels :

- 20 R^{46} et R^{47} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{51}$, ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle desdits radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,
- 25 $-(CH_2)_k-Z^3R^{50}$, $-(CH_2)_k-COR^{51}$,

Z^4 et Z^5 représentant une liaison, -O-, -NR⁵²- ou -S-,

ou R^{46} et R^{47} pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de -CH(R⁵³)-, -NR⁵⁴-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux $-(CH_2)_k-Z^6R^{55}$ et $-(CH_2)_k-COR^{56}$, pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,

Z^6 représentant une liaison, -O-, -NR⁵⁷- ou -S-,

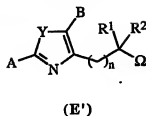
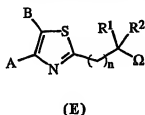
- 35 R^{50} et R^{52} , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

- R⁵¹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou NR⁵⁸R⁵⁹,
R⁵⁸ et R⁵⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,
- 5 R⁵³ et R⁵⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{61}$,
Z⁷ représentant une liaison, -O-, -NR⁶²- ou -S-,
R⁶⁰ et R⁶² représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle,
- 10 arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$ et $-(CH_2)_k-COR^{64}$,
- 15 R⁶¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁶⁵R⁶⁶,
R⁶⁵ et R⁶⁶ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
Z⁸ représentant une liaison, -O-, -NR⁶⁷- ou -S-,
- 20 R⁶³ et R⁶⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,
R⁶⁴ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁶⁸R⁶⁹,
R⁶⁸ et R⁶⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 25 R⁶⁵ et R⁶⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle,
- 30 aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^9R^{70}$ et $-(CH_2)_k-COR^{71}$,
R⁵⁶ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁷²R⁷³,
- 35 R⁷² et R⁷³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
Z⁹ représentant une liaison, -O-, -NR⁷⁴- ou -S-,

- R⁷⁰ et R⁷⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,
R⁷¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle ou NR⁷⁵R⁷⁶,
5 R⁷⁵ et R⁷⁶ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
- et R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent un radical phényle ou pyridyle, ledit radical phényle ou pyridyle étant, d'une part, substitué par 0 à 2 substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, hydroxy et halogène et, d'autre part, substitué :
- 10 (i) soit par un ou deux substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux ((C₁-C₆)alkyl)-R⁷⁷ ;
(ii) soit par deux substituants qui lorsqu'ils sont pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un cycle pyridyle ou tétrahydropyridyle, étant entendu que lorsque le motif (i) est présent, le radical phényle ou pyridyle de R⁴⁸ ou R⁴⁹ peut être encore additionnellement substitué par deux substituants qui, pris ensemble
15 avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, forment un cycle phényle,
R⁷⁷ représentant un radical NR⁷⁸R⁷⁹ ou morpholyn-1-yle, imidazol-1-yle, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yle, thiomorpholin-1-yle, pipérazin-1-yle ou pipérazin-1-yle substitué par un radical alkyle ou alkylcarbonyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone,
20 R⁷⁸ et R⁷⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, (CH₂)_pOH ou (CH₂)_p-pipéridyle,
ou encore R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent un radical tétrazolyne, cyano ou -CO-R⁸⁰,
R⁸⁰ représentant un radical hydroxy, -OR⁸¹ ou -NR⁸²R⁸³,
R⁸¹ représentant un radical (C₁-C₄)-alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs
25 radicaux choisis parmi le groupe constitué des radicaux hydroxy, (C₁-C₃)-alkoxy et (C₁-C₃)-alkylamino,
R⁸² et R⁸³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)-alkyle, ou encore, lorsque R⁸² représente un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₄)-alkyle, R⁸³ représente un radical hydroxy, (C₁-C₃)-alkoxy ou tétrazol-5-yle,
30 R⁴⁸ pouvant aussi représenter un atome d'hydrogène ;

g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

à l'exception toutefois des produits de formules générales (E) et (E')



dans lesquelles :

A représente un radical



- 5 dans lequel l'un des radicaux Q, R¹⁹, R²⁰ et R²¹ représente le groupe OH ou alkoxy, deux autres étant des radicaux alkyle et le dernier un atome d'hydrogène ;

Y représente O ou S ;

B, R¹, R², n et Ω étant tels que définis précédemment ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables de produits de formule générale (II).

- 10 De préférence, les médicaments de formule générale (II) seront choisis parmi les composés suivants :

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoléméthanamine ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-{2-[[méthyl(2-propynyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- 2-[[{4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyl(méthyl)amino]-acétonitrile ;
- 15 - 5-[[{4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyl(méthyl)amino]-pentanenitrile ;
- 6-[[{4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyl(méthyl)amino]-hexanenitrile ;

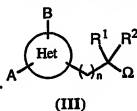
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[2-hydroxyéthyl](méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;
- 4-(2-[[benzyl(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[(méthyl-4-nitroanilino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 5 - 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;
- {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthylcarbamate de benzyle ;
- 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[méthyl(4-nitrobenzyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 10 - 4-(2-[[4-aminobenzyl](méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)-phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[4-nitrobenzyl]amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 4-(2-[[4-aminobenzyl]amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-
- 15 2-thiazoléméthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 20 - 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminobenzoyl)-
- 25 1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol ;
- 2-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-oxazoleéthanol ;

ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus préférentiellement, les médicaments de formule générale (II) seront choisis parmi les composés suivants :

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoléméthanamine ;
 - 5 - 2-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-acétonitrile ;
 - 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;
 - 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol ;
- 10 ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

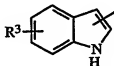
L'invention concerne aussi les nouveaux produits de formule générale (III)



dans laquelle :

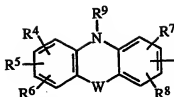
A représente

soit un radical



- 15 dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



- dans lequel R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ et R¹¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹², ou bien R¹⁰ et R¹¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R¹² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR¹³R¹⁴, R¹³ et R¹⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹³ et R¹⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R⁹ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹⁵, R¹⁵ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR¹⁶R¹⁷,
- R¹⁶ et R¹⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹⁶ et R¹⁷ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR¹⁸-, dans lequel R¹⁸ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical

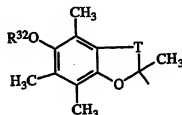


- dans lequel Q représente -OR²², -SR²² ou -NR²³R²⁴, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR¹⁰R¹¹,
- 5 R¹⁰ et R¹¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹², ou bien R¹⁰ et R¹¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle
- 10 pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R¹² représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou NR¹³R¹⁴, R¹³ et R¹⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹³ et R¹⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement
- 15 substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R²² représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle
- 20 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,
- R²³ et R²⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical -CO-R²⁵,
- R²⁵ représentant un radical alkyle,
- 25 et R¹⁹, R²⁰ et R²¹ représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR²⁶, ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou NR²⁷R²⁸,
- R²⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R²⁷ et R²⁸ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR²⁹, ou bien R²⁷ et R²⁸ formant ensemble avec l'atome d'azote un
- 30 hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle

pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

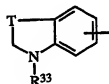
- R^{29} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{30}R^{31}$,
 R^{30} et R^{31} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 5 ou bien R^{30} et R^{31} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

- 10 soit un radical



dans lequel R^{32} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 et T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ,

soit enfin un radical



- dans lequel R^{33} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ ou
 15 $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$,
 Σ représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,
 R^{34} et R^{35} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 R^{36} et R^{37} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle
 20 carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou $NR^{10}R^{11}$,
 R^{10} et R^{11} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-\text{COR}^{12}$, ou bien R^{10} et R^{11} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes

incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

- 5 R¹² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR¹³R¹⁴,
R¹³ et R¹⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹³ et R¹⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
10 groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
et T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec m = 1 ou 2 ;

Het représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 2 à 4 hétéroatomes, les chaînons comprenant des hétéroatomes étant choisis parmi -O-, -S- et -NR³⁸,

- 15 R³⁸ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

R¹ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle, $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$, $-(CH_2)_g-COR^{40}$, aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou
20 plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{40}$,
Z¹ et Z² représentant une liaison, -O-, -NR⁴¹- ou -S-,
R³⁹ et R⁴¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- 25 alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,
R⁴⁰ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁴²R⁴³,
R⁴² et R⁴³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,
30 et R² représente un atome d'hydrogène ;

ou bien R¹ et R², pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un groupe carbonyle ;

B représente un atome d'hydrogène ou un radical $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$,
Z³ représentant une liaison, -O-, -NR⁴⁵- ou -S-,

R⁴⁴ et R⁴⁵ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

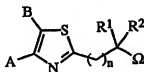
Ω représente l'un des radicaux NR⁴⁶R⁴⁷, OR⁴⁸ ou SR⁴⁹, dans lesquels :

- R⁴⁶ et R⁴⁷ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, $-(CH_2)_x-Z^4R^{50}$ ou $-(CH_2)_x-COR^{51}$, ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyl, le groupement aryle ou pyridinyle desdits radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_x-Z^5R^{50}$, $-(CH_2)_x-COR^{51}$, Z⁴ et Z⁵ représentant une liaison, -O-, -NR⁵²- ou -S-, ou R⁴⁶ et R⁴⁷ pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de -CH(R⁵³)-, -NR⁵⁴-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux $-(CH_2)_x-Z^6R^{55}$ et $-(CH_2)_x-COR^{56}$, pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine, Z⁶ représentant une liaison, -O-, -NR⁵⁷- ou -S-, R⁵⁰ et R⁵², représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle, R⁵¹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou NR⁵⁸R⁵⁹, R⁵⁸ et R⁵⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle, R⁵³ et R⁵⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical $-(CH_2)_x-Z^7R^{60}$ ou $-(CH_2)_x-COR^{61}$, Z⁷ représentant une liaison, -O-, -NR⁶²- ou -S-, R⁶⁰ et R⁶² représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyl, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyl étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_x-Z^8R^{63}$ et $-(CH_2)_x-COR^{64}$, R⁶¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁶⁵R⁶⁶,

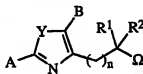
- R⁶⁵ et R⁶⁶ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
 Z⁸ représentant une liaison, -O-, -NR⁶⁷- ou -S-,
 R⁶³ et R⁶⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,
 R⁶⁴ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁶⁸R⁶⁹,
 R⁶⁸ et R⁶⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
 R⁵⁵ et R⁵⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyl, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyl étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^9R^{70}$ et $-(CH_2)_k-COR^{71}$,
 R⁵⁶ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁷²R⁷³,
 R⁷² et R⁷³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
 Z⁹ représentant une liaison, -O-, -NR⁷⁴- ou -S-,
 R⁷⁰ et R⁷⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,
 R⁷¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle ou NR⁷⁵R⁷⁶,
 R⁷⁵ et R⁷⁶ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
 et R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent un radical phényle ou pyridyle, ledit radical phényle ou pyridyle étant, d'une part, substitué par 0 à 2 substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, hydroxy et halogène et, d'autre part, substitué :
 (i) soit par un ou deux substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux $((C_1-C_6)alkyl)-R^{77}$;
 (ii) soit par deux substituants qui lorsqu'ils sont pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un cycle pyridyle ou tétrahydropyridyle,
 étant entendu que lorsque le motif (i) est présent, le radical phényle ou pyridyle de R⁴⁸ ou R⁴⁹ peut être encore additionnellement substitué par deux substituants qui, pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, forment un cycle phényle,

- R⁷⁷ représentant un radical NR⁷⁸R⁷⁹ ou morpholyn-1-yle, imidazol-1-yle, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yle, thiomorpholin-1-yle, pipérazin-1-yle ou pipérazin-1-yle substitué par un radical alkyle ou alkylcarbonyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone,
R⁷⁸ et R⁷⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 5 (CH₂)_pOH ou (CH₂)_p-pipéridyle,
ou encore R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent un radical tétrazolyte, cyano ou -CO-R⁸⁰,
R⁸⁰ représentant un radical hydroxy, -OR⁸¹ ou -NR⁸²R⁸³,
R⁸¹ représentant un radical (C₁-C₄)-alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le groupe constitué des radicaux hydroxy, (C₁-C₃)-alkoxy et
- 10 (C₁-C₃)-alkylamino,
R⁸² et R⁸³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)-alkyle, ou encore, lorsque R⁸² représente un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₄)-alkyle, R⁸³ représente un radical hydroxy, (C₁-C₃)-alkoxy ou tétrazol-5-yle,
R⁴⁸ pouvant aussi représenter un atome d'hydrogène ;
- 15 g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

à l'exception toutefois des produits de formules générales (E) et (E')



(E)



(E')

dans lesquelles :

A représente un radical



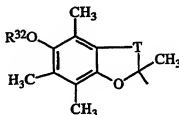
- 20 dans lequel l'un des radicaux Q, R¹⁹, R²⁰ et R²¹ représente le groupe OH ou alkoxy, deux autres étant des radicaux alkyle et le dernier un atome d'hydrogène ;

Y représente O ou S ;

B, R¹, R², n et Ω étant tels que définis précédemment ;

étant également entendu que :

- lorsque A représente un radical



- 5 dans lequel R³² représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,
T représentent un radical $-(CH_2)_2-$,

alors Ω ne représente pas l'un des radicaux phénoxy, phénylthio, phénylamino, phénylalkoxy, phénylalkylthio, phénylalkylamino substitués sur le groupe phényle par un radical amino ou nitro ;

- et lorsque A représente un radical



- 10 dans lequel
Q représente OR²²,
R²² représentant H, alkyle ou alkylcarbonyle,
et R¹⁹, R²⁰ et R²¹ représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy,
- 15 alors Ω ne représente pas l'un des radicaux phénoxy, phénylthio, phénylamino, phénylalkoxy, phénylalkylthio, phénylalkylamino substitués sur le groupe phényle par un radical amino ou nitro ;

ou les sels de produits de formule générale (III).

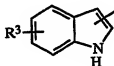
De préférence, les produits de formule générale (III) seront choisis parmi les composés suivants :

- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-([méthyl(2-propynyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
 - 2-[[4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyl](méthyl)amino]-
5 acétonitrile ;
 - 5-[[4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyl](méthyl)amino]-
pentanenitrile ;
 - 6-[[4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyl](méthyl)amino]-
hexanenitrile ;
 - 10 - 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[2-hydroxyéthyl](méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-
phénol ;
 - 4-(2-([benzyl(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
 - 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-
phénol ;
 - 15 - 4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthylcarbamate de benzyle ;
- ou les sels de ces derniers.

D'une façon générale, les composés de formule générale (I), (II) ou (III) précédemment définis, dans lesquels se retrouvent, indépendamment, les radicaux suivants :

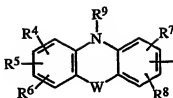
- 20 • A représentant :

- soit le radical



dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

- soit le radical



dans lequel R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et R^8 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy, R^9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et W n'existe pas, ou représente une liaison, -O-, -S- ou -NR¹⁸-, R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- soit le radical



dans lequel Q représente -OR²², -SR²² ou -NR²³R²⁴, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR¹⁰R¹¹, R^{10} et R^{11} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹², ou bien R^{10} et R^{11} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine, R^{12} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou NR¹³R¹⁴,

R^{13} et R^{14} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{13} et R^{14} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit

hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

R²² représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,

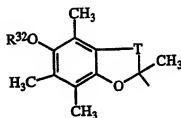
R²³ et R²⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle,

et R¹⁹, R²⁰ et R²¹ représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR²⁶, ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou NR²⁷R²⁸,

R²⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

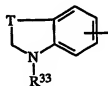
R²⁷ et R²⁸ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- soit le radical



dans lequel R³² représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et T représente le radical -(CH₂)₂-

- soit enfin le radical



dans lequel R³³ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -Σ- NR³⁴R³⁵ ou -Σ-CHR³⁶R³⁷,

Σ représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

R³⁴ et R³⁵ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R³⁶ et R³⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou

plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

R^{10} et R^{11} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-\text{COR}^{12}$, ou bien R^{10} et R^{11} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

R^{12} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

R^{13} et R^{14} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{13} et R^{14} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

et T représente le radical $-(\text{CH}_2)-$;

20 • Het représentant :

- soit le radical



- soit le radical



- soit le radical



- compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (III) ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (III), ainsi que l'utilisation des composés de formule générale (III) pour préparer un médicament destiné à inhiber la peroxydation lipidique et/ou les monoamine oxydases.

- En particulier, les composés de formule générale (I), (II) ou (III) peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter l'un des désordres ou l'une des maladies suivantes : la maladie de Parkinson, les démences séniles, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, la schizophrénie, les dépressions, les psychoses.

- Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1 (1977).

- La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

- Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

- L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par le procédé décrit ci-dessous.

PRÉPARATION DES COMPOSÉS DE L'INVENTION :

5 Les préparations des composés de l'invention qui répondent à la formule générale (I) mais ne répondent pas à la formule générale (II), et plus généralement celles de tous les composés pour lesquels Ω représente OR⁴⁸ ou SR⁴⁹, sont effectuées de façon analogue à celles décrites dans la demande de brevet PCT WO 99/09829 et la demande de brevet européen EP 432 740.

10 Les préparations des composés de l'invention qui répondent à la formule générale (I) et à la formule générale (II) mais ne répondent pas à la formule générale (III) sont effectuées de façon analogue à celles décrites dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.

La préparation des composés de formule générale (III) est décrite ci-après.

Préparation des composés de formule générale (III)

15 Les composés de formule générale (III) peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (IV), (V), (VI) et (VII), dans lesquelles A, B, Ω , R¹, R², Het, et n sont tels que définis ci-dessus, Ω' représente NR⁴⁶H, L est un groupe partant comme par exemple un halogène et Gp est un groupe protecteur, par exemple un groupement 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM) ou un autre groupe protecteur connu de l'homme du métier, et notamment ceux cités dans : *Protective groups in organic synthesis*, 20 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991), par les 4 voies synthétiques illustrées ci-dessous (schéma 1).

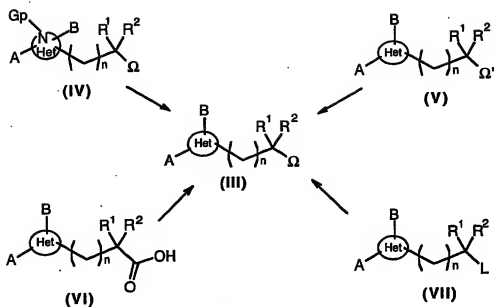
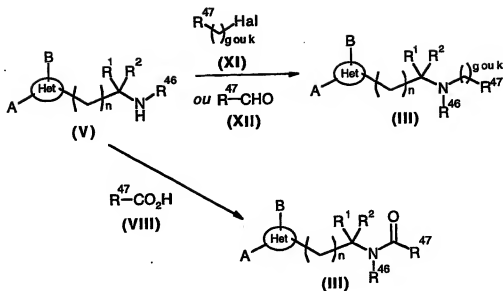


Schéma 1

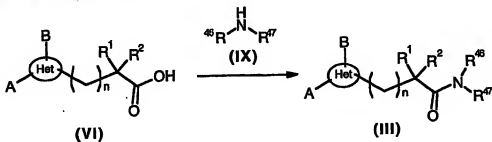
Voie 1 : Het est thiazole et Ω est $NR^{46}R^{47}$

Les amines et les carboxamides de formule générale (III), schéma 2, dans laquelle A, B, R^1 , R^2 , R^{46} , R^{47} , Het, g, k et n sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des amines de formule générale (V) avec les acides carboxyliques (ou les chlorures d'acide correspondants) de formule générale (VIII) dans les conditions classiques de la synthèse peptidique ou avec les aldéhydes ou dérivés halogénés halogènes (Hal = atome halogène) de formule générale (XI) et (XII) pour conduire aux amines de formule générale (III). Les dérivés de formule générale (V) sont accessibles par une voie générale de synthèse décrite dans *Biorg. and Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 915 et *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1901, et plus particulièrement dans la demande de brevet WO 98/58934. Lorsque $R^{46} = H$, les composés de formule générale (V) sont fabriqués selon un protocole décrit dans la demande de brevet WO 98/58934 en utilisant Z-Gly-NH₂ à la place du N-Boc-sarcosinamide.



Voie 2 : Het est oxazole ou thiazole, R¹ et R², avec le carbone qui les porte, forment un groupe carbonyle et Ω est NR⁴⁶R⁴⁷.

Les carboxamides de formule générale (III), schéma 3, dans laquelle A, B, R¹, R², R⁴⁶, R⁴⁷, Het et n sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des amines de formule générale (IX) avec des acides de formule générale (VI), accessibles par une voie générale de synthèse décrite dans *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 237-245 et la demande de brevet PCT WO 99/09829.



Voie 3 : Het est imidazole et Ω est NR⁴⁶R⁴⁷

Les amines et les carboxamides de formule générale (III), schéma 4, dans laquelle A, B, R¹, R², R⁴⁶, R⁴⁷, Het et n sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par déprotection

- par exemple, dans le cas où Gp représente SEM, avec du fluorure de *tert*-butylammonium (TBAF) dans du THF, de l'amine de formule générale (IV) pour libérer l'amine de l'hétérocycle du composé de formule générale (III). Les amines de formule générale (IV) sont accessibles par une voie générale de synthèse décrite dans *Biorg. and Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 915 et *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1901 et plus particulièrement dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.

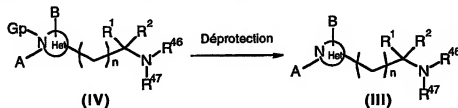


Schéma 4

Voie 4 : Het est oxazole ou thiazole et Ω est $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$.

- Les amines de formule générale (III), schéma 5, dans lesquelles A, B, R^1 , R^2 , R^{46} , R^{47} , Het, et n sont tels que définis ci-dessus, sont préparées par condensation des amines de formule générale (X) avec les dérivés halogénés de formule générale (VII) (L représente un atome halogène Hal) selon une voie générale de synthèse décrite dans *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 237-245 et la demande de brevet PCT WO 99/09829.

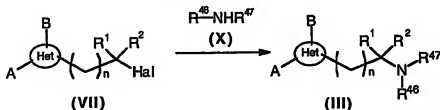


Schéma 5

- A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES

Exemple 1 : 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoléméthanamine

Ce produit est obtenu selon la procédure décrite dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.

Exemple 2 : 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[méthyl(2-propynyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol.

- 10 A une solution de 0,5 g (1,5 mmol) du composé de l'exemple 1 dans 15 ml d'acétonitrile, on ajoute goutte-à-goutte, à 0 °C, 0,52 ml (3,7 mmol) de triéthylamine et un excès de 0,56 g (7,5 mmol) de chloropropargyle. Après une nuit d'agitation, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est dilué avec du dichlorométhane et 50 ml d'une solution saturée de NaCl. Après agitation et décantation, la phase organique est
- 15 séparée et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 20% acétate d'éthyle dans de l'heptane). Après évaporation, les fractions pures donnent un solide blanc avec un rendement de 20%. Point de fusion : 210-215 °C.
- MH+ = 371,20

20 **Exemple 3 :** 2-[[4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyl](méthyl)amino]acétonitrile.

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le chloroacétonitrile étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle. On obtient un solide beige avec un rendement de 54%. Point de fusion : 150-156 °C.

- 25 MH+ = 372,30

Exemple 4 : 5-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]pentanenitrile.

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le bromovaléronitrile étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle.

- 5 On obtient une huile jaune avec un rendement de 24%.

MH+ = 414,30

Exemple 5 : 6-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]hexanenitrile.

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le bromohexanenitrile étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle.

- 10 On obtient une huile rouge avec un rendement de 35%.

MH+ = 428,40.

Exemple 6 : 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol.

- 15 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le 2-bromoéthanol est utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle. On obtient une huile jaune avec un rendement de 57%.

MH+ = 377,30

Exemple 7 : 4-(2-[(benzyl(méthyl)amino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol.

20

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le chlorure de benzyle étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle. On obtient un solide blanc avec un rendement de 52%. Point de fusion : 165-170 °C.

MH+ = 423,30

- 25 **Exemple 8 :** 2,6-di(tert-butyl)-4-[2-[(méthyl-4-nitroanilino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl]phénol.

Ce produit est obtenu selon la procédure décrite dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.

Exemple 9 : 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[(4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol.

- 5 A une solution de 0,5 g (1,1 mmol) de l'exemple 8 dans 20 ml d'éthanol on ajoute 0,8 ml de paraformaldéhyde et 0,10 g de palladium 10% sur charbon. L'ensemble est placé sous hydrogène pendant 4 heures. Le catalyseur est filtré et le solvant évaporé à sec. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 3% d'éthanol dans du dichlorométhane). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile marron avec un rendement de 54%.
MH+ = 452,30

10 **Exemple 10 :** {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthylcarbamate de benzyle.

- Le composé est fabriqué selon un protocole expérimental décrit dans la demande de brevet WO 98/58934 (voir préparation des intermédiaires 26.1 et 26.2), en utilisant Z-Gly-NH₂ à la place du N-Boc sarcosinamide. Le composé attendu est obtenu sous
15 forme d'huile jaune pâle avec un rendement de 99%.
MH+ = 453,20

Exemple 11 : 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(tert-butyl)phénol.

- 20 A une solution de 0,106 g (1,1 mmol) du composé de l'exemple 10 dans 10 ml de méthanol on ajoute goutte à goutte 0,1 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium à 40%. Après une nuit d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est dilué avec du dichlorométhane et lavé avec une solution HCl 1N puis 50 ml d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séparée et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu après
25 chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 5% d'éthanol dans du dichlorométhane) sous forme d'une mousse marron avec un rendement de 76%.
MH+ = 319,29.

Exemple 12 : 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[méthyl(4-nitrobenzyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol.

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le bromure de 4-nitro-benzyle étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle.

- 5 On obtient un solide jaune avec un rendement de 63%. Point de fusion : 114,4-111,7 °C.
MH+ = 468,3

Exemple 13 : 4-(2-[[4-aminobenzyl(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol

- 10 A une solution de 0,05 g (0,107 mmol) du composé de l'exemple 12 dans un mélange de 0,55 ml d'acide acétique glacial et 0,07 ml d'une solution HCl 12N, on ajoute successivement 0,059 g (0,26 mmol) de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ et 0,017 g (0,26 mmol) de Zn. L'ensemble est agité 18 heures à 20 °C. Le mélange réactionnel est ensuite rendu basique
15 par addition d'une solution aqueuse de NaOH à 30%. Le produit est alors extrait à l'aide de 2 fois 50 ml de CH_2Cl_2 . La solution organique est lavée avec 50 ml de saumure, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 5% d'éthanol dans du dichlorométhane). On obtient une gomme jaune avec un rendement de 52%.
MH+ = 438,29.

- 20 **Exemple 14 : 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[4-nitrobenzyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol**

- A un ballon contenant 30 ml de MeOH anhydre, sous atmosphère inerte, on ajoute successivement 0,5 g (1,57 mmol) du composé de l'exemple 9, 0,237 g (1,57 mmol) de 4-nitrobenzaldéhyde et 1 g de tamis moléculaire 4 Å pulvérisé préalablement activé. Le
25 mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 18 heures avant l'addition, par portions, de 0,06 g (1,57 mmol) de NaBH_4 . L'agitation est maintenue 4 heures supplémentaires avant addition de 5 ml d'eau. Après un quart d'heure, le tamis est filtré et le mélange réactionnel est extrait par 2 fois 100 ml de CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée successivement avec 50 ml d'eau puis 50 ml de saumure, séchée sur sulfate de
30 sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 50% d'acétate d'éthyle dans de l'heptane). On obtient un huile jaune avec un rendement de 55%.
MH+ = 454,20.

Exemple 15 : 4-(2-([4-(aminobenzyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol

- Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 13, le composé de l'exemple 14 étant utilisé comme produit de départ à la place du composé de l'exemple 12. On obtient un gomme jaune avec un rendement de 83%.
MH+ = 424,20.

Les composés des exemples 16 à 22 peuvent être obtenus selon des procédures décrites dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.

- Exemple 16 :** 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-2-thiazoléméthanamine

[il s'agit de l'intermédiaire 26.5 de la demande PCT WO 98/58934]

Exemple 17 : 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine

- L'intermédiaire 26.2 de la demande PCT WO 98/58934 est soumis à une hydrogénation telle que décrite dans l'étape 1.2 du même document en utilisant l'éthanol comme solvant de réaction au lieu du méthanol. On isole le produit attendu sous forme d'une mousse rouge.
MH+ = 316,33

- Exemple 18 :** 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine

[il s'agit de l'intermédiaire 27.2 de la demande PCT WO 98/58934]

Exemple 19 : 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine

[il s'agit de l'intermédiaire 27.3 de la demande PCT WO 98/58934]

- Exemple 20 :** 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine

[il s'agit de l'intermédiaire 22.6 de la demande PCT WO 98/58934]

Exemple 21 : 4-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine

[il s'agit de l'intermédiaire 22.7 de la demande PCT WO 98/58934]

Exemple 22 : 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol

[il s'agit de l'intermédiaire 28.1 de la demande PCT WO 98/58934]

Le composé de l'exemple 23 peut être obtenu selon des procédures décrites dans la demande de brevet PCT WO 99/09829.

Exemple 23 : 2-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-oxazoleéthanol

[il s'agit de l'intermédiaire 1.C de la demande PCT WO 99/09829]

Etude pharmacologique des produits de l'invention

Etude des effets sur la liaison d'un ligand spécifique de la MAO-B, le [³H]Ro 19-6327

L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs effets sur la liaison d'un ligand spécifique de la MAO-B, le [³H]Ro 19-6327.

a) Préparation mitochondriale de cortex de rats

La préparation mitochondriale de cortex de rats est réalisée selon la méthode décrite dans Cesura A M, Galva M D, Imhof R et Da Prada M, *J. Neurochem.* 48 (1987), 170-176. Les rats sont décapités et leurs cortex prélevés, homogénéisés dans 9 volumes d'un tampon sucré 0,32 M tamponné à pH 7,4 avec 5 mM d'HEPES, puis centrifugés à 800 g pendant 20 minutes. Les surnageants sont récupérés et les culots lavés 2 fois avec le tampon sucré 0,32 M comme précédemment. Les surnageants récoltés sont centrifugés à 10000g pendant 20 minutes. Les culots obtenus sont mis en suspension dans un tampon Tris (50 mM Tris, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 0,5 mM EGTA, 1 mM MgCl₂, pH 7,4) et centrifugés à 10000g pendant 20 minutes. Cette étape est répétée 2 fois, et le culot final, correspondant à la fraction mitochondriale, est conservé à -80 °C dans le tampon Tris. Le contenu protéique de la préparation est déterminé par la méthode de Lowry.

b) *Liaison du [^3H]Ro 19-6327*

Dans un tube Eppendorf, 100 μl de la préparation mitochondriale (2 mg protéine/ml) sont incubés pendant 1 heure à 37 °C en présence de 100 μl de [^3H] Ro 19-6327 (33 nM, concentration finale) et 100 μl de tampon Tris contenant ou non les inhibiteurs.

- 5 La réaction est arrêtée par l'addition de 1 ml de tampon Tris froid dans chaque tube, puis les échantillons sont centrifugés 2 minutes à 12000 g. Les surnageants sont aspirés et les culots lavés avec 1 ml de tampon Tris. Les culots sont ensuite solubilisés dans 200 μl de sodium dodécyl sulfate (20% poids/volume) pendant 2 heures à 70 °C. La radioactivité est déterminée par comptage des échantillons en scintillation liquide.

10 c) *Résultats*

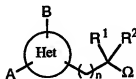
Les composés des exemples 1, 3, 6 et 22 décrits ci-dessus présentent une CI_{50} inférieure à 10 μM .

Etude des effets sur la peroxydation lipidique du cortex cérébral de rat

- L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs effets sur le degré de peroxydation lipidique, déterminée par la concentration en malondialdéhyde (MDA). Le MDA produit par la peroxydation des acides gras insaturés est un bon indice de la peroxydation lipidique (H Esterbauer and KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.* (1990) 186 : 407-421). Des rats mâles Sprague Dawley de 200 à 250 g (Charles River) ont été sacrifiés par décapitation. Le cortex cérébral est prélevé, puis
- 20 homogénéisé au potter de Thomas dans du tampon Tris-HCl 20 mM, pH = 7,4. L'homogénat est centrifugé deux fois à 50000 g pendant 10 minutes à 4 °C. Le culot est conservé à -80 °C. Le jour de l'expérience, le culot est remis en suspension à la concentration de 1 g / 15 ml et centrifugé à 515 g pendant 10 minutes à 4 °C. Le surnageant est utilisé immédiatement pour la détermination de la peroxydation lipidique.
- 25 L'homogénat de cortex cérébral de rat (500 μl) est incubé à 37 °C pendant 15 minutes en présence des composés à tester ou du solvant (10 μl). La réaction de peroxydation lipidique est initiée par l'ajout de 50 μl de FeCl_2 à 1 mM, d'EDTA à 1 mM et d'acide ascorbique à 4 mM. Après 30 minutes d'incubation à 37 °C la réaction est arrêtée par l'ajout de 50 μl d'une solution de di tertio butyl toluène hydroxylé (BHT, 0,2 %). Le
- 30 MDA est quantifié à l'aide d'un test colorimétrique, en faisant réagir un réactif chromogène (R) le N-méthyl-2-phénylindole (650 μl) avec 200 μl de l'homogénat pendant 1 heure à 45 °C. La condensation d'une molécule de MDA avec deux molécules de réactif R produit un chromophore stable dont la longueur d'onde d'absorbance maximale est égale à 586 nm. (Caldwell et coll. *European J. Pharmacol.* (1995) 285,
- 35 203-206). Les composés des exemples 1 à 3, 6 à 14, 16, 20 et 21 décrits ci-dessus présentent une CI_{50} inférieure à 10 μM .

Revendications

1. Utilisation d'un produit de formule générale (I)

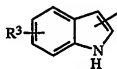


(I)

dans laquelle :

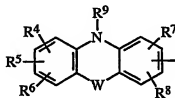
A représente

- 5 soit un radical



dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



- 10 dans lequel R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ et R¹¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹², ou bien R¹⁰ et R¹¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis

indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

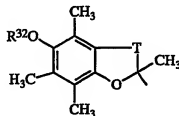
- 5 R^{12} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{13}R^{14}$,
 R^{13} et R^{14} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou bien R^{13} et R^{14} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement
substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote
déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine,
10 pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
 R^9 représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{15}$,
 R^{15} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{16}R^{17}$,
 R^{16} et R^{17} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou bien R^{16} et R^{17} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement
15 substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote
déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple
azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou $-O-$, $-S-$ ou $-NR^{18}$, dans lequel R^{18}
20 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical



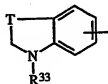
- dans lequel Q représente $-OR^{22}$, $-SR^{22}$ ou $-NR^{23}R^{24}$, ou un radical phényle
éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le
groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou $NR^{10}R^{11}$,
25 R^{10} et R^{11} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou
un groupe $-COR^{12}$, ou bien R^{10} et R^{11} formant ensemble avec l'atome d'azote un
hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes
incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis
indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle
30 pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou
thiomorpholine,
 R^{12} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou $NR^{13}R^{14}$,

- R¹³ et R¹⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹³ et R¹⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
- 5 groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R²² représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,
- 10 R²³ et R²⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical -CO-R²⁵,
- R²⁵ représentant un radical alkyle,
- et R¹⁹, R²⁰ et R²¹ représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR²⁶, ou un radical alkyle, alkenyle, alkoxy ou NR²⁷R²⁸,
- 15 R²⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R²⁷ et R²⁸ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR²⁹, ou bien R²⁷ et R²⁸ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis
- 20 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R²⁹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR³⁰R³¹,
- R³⁰ et R³¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 25 ou bien R³⁰ et R³¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- 30 soit un radical



dans lequel R^{32} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
et T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ,

soit enfin un radical



dans lequel R^{33} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ ou $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$,

Σ représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

R^{34} et R^{35} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R^{36} et R^{37} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle

carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou $NR^{10}R^{11}$,

R^{10} et R^{11} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{12}$, ou bien R^{10} et R^{11} formant ensemble avec l'atome d'azote un

hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes

incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis

indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle

pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou

thiomorpholine,

R^{12} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{13}R^{14}$,

R^{13} et R^{14} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou bien R^{13} et R^{14} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement

substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote

déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le

groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine,

pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

et T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

Het représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 2 à 4 hétéroatomes, les chaînons

comprenant des hétéroatomes étant choisis parmi $-O-$, $-S-$ et $-NR^{38}$,

R^{38} , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

- R¹ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle, $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$, $-(CH_2)_g-COR^{40}$, aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{40}$, Z¹ et Z² représentant une liaison, -O-, -NR⁴¹- ou -S-, R³⁹ et R⁴¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,
- 10 R⁴⁰ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁴²R⁴³, R⁴² et R⁴³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy, et R² représente un atome d'hydrogène ;

- 15 ou bien R¹ et R², pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un groupe carbonyle ;

B représente un atome d'hydrogène ou un radical $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$,

Z³ représentant une liaison, -O-, -NR⁴⁵- ou -S-,

- R⁴⁴ et R⁴⁵ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, 20 alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

Ω représente l'un des radicaux NR⁴⁶R⁴⁷, OR⁴⁸ ou SR⁴⁹, dans lesquels :

R⁴⁶ et R⁴⁷ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{51}$, ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle desdits radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$, $-(CH_2)_k-COR^{51}$,

Z⁴ et Z⁵ représentant une liaison, -O-, -NR⁵²- ou -S-,

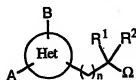
- 30 ou R⁴⁶ et R⁴⁷ pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de -CH(R⁵³)-, -NR⁵⁴-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux $-(CH_2)_k-Z^6R^{55}$ et $-(CH_2)_k-COR^{56}$, pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,
- 35

- Z⁶ représentant une liaison, -O-, -NR⁵⁷- ou -S-,
R⁵⁰ et R⁵², représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,
R⁵¹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou NR⁵⁸R⁵⁹,
5 R⁵⁸ et R⁵⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,
R⁵³ et R⁵⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical $-(CH_2)_k-Z'R^{60}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{61}$,
10 Z' représentant une liaison, -O-, -NR⁶²- ou -S-,
R⁶⁰ et R⁶² représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z'R^{63}$ et $-(CH_2)_k-COR^{64}$,
15 R⁶¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁶⁵R⁶⁶,
20 R⁶⁵ et R⁶⁶ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
Z⁸ représentant une liaison, -O-, -NR⁶⁷- ou -S-,
R⁶³ et R⁶⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,
25 R⁶⁴ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁶⁸R⁶⁹,
R⁶⁸ et R⁶⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
R⁵⁵ et R⁵⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z'R^{70}$ et $-(CH_2)_k-COR^{71}$,
30 R⁵⁶ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁷²R⁷³,

- R⁷² et R⁷³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
 Z⁹ représentant une liaison, -O-, -NR⁷⁴- ou -S-,
 R⁷⁰ et R⁷⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 5 R⁷¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle ou NR⁷⁵R⁷⁶,
 R⁷⁵ et R⁷⁶ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
- 10 et R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent un radical phényle ou pyridyle, ledit radical phényle ou pyridyle étant, d'une part, substitué par 0 à 2 substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, hydroxy et halogène et, d'autre part, substitué :
- (i) soit par un ou deux substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux ((C₁-C₆)alkyl)-R⁷⁷ ;
- 15 (ii) soit par deux substituants qui lorsqu'ils sont pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un cycle pyridyle ou tétrahydropyridyle, étant entendu que lorsque le motif (i) est présent, le radical phényle ou pyridyle de R⁴⁸ ou R⁴⁹ peut être encore additionnellement substitué par deux substituants qui, pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, forment un cycle phényle,
- 20 R⁷⁷ représentant un radical NR⁷⁸R⁷⁹ ou morpholyn-1-yle, imidazol-1-yle, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yle, thiomorpholin-1-yle, pipérazin-1-yle ou pipérazin-1-yle substitué par un radical alkyle ou alkylcarbonyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone,
 R⁷⁸ et R⁷⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, (CH₂)_pOH ou (CH₂)_p-pipéridyle,
- 25 ou encore R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent un radical tétrazolyle, cyano ou -CO-R⁸⁰,
 R⁸⁰ représentant un radical hydroxy, -OR⁸¹ ou -NR⁸²R⁸³,
 R⁸¹ représentant un radical (C₁-C₄)-alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le groupe constitué des radicaux hydroxy, (C₁-C₃)-alkoxy et (C₁-C₃)-alkylamino,
- 30 R⁸² et R⁸³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)-alkyle, ou encore, lorsque R⁸² représente un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₄)-alkyle, R⁸³ représente un radical hydroxy, (C₁-C₃)-alkoxy ou tétrazol-5-yle, R⁴⁸ pouvant aussi représenter un atome d'hydrogène ;
- g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et
 35 n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;
- ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (I) ;

pour préparer un médicament destiné à inhiber les monoamine oxydases et la peroxydation lipidique.

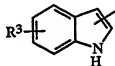
2. A titre de médicament, un produit de formule générale (II)



(II)

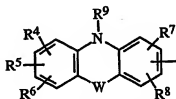
dans laquelle :

- 5 A représente
soit un radical



dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



- 10 dans lequel R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ et R¹¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹², ou bien R¹⁰ et R¹¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes
- 15 incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

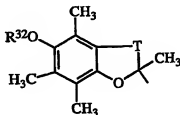
- R¹² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR¹³R¹⁴,
 R¹³ et R¹⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 ou bien R¹³ et R¹⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement
 substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote
 5 déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
 groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine,
 pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
 R⁹ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹⁵,
 R¹⁵ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR¹⁶R¹⁷,
 10 R¹⁶ et R¹⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 ou bien R¹⁶ et R¹⁷ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement
 substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote
 déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
 groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple
 15 azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
 et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR¹⁸-, dans lequel R¹⁸
 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical



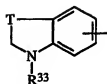
- dans lequel Q représente -OR²², -SR²² ou -NR²³R²⁴, ou un radical phényle
 20 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le
 groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR¹⁰R¹¹,
 R¹⁰ et R¹¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou
 un groupe -COR¹², ou bien R¹⁰ et R¹¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un
 hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes
 25 incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis
 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle
 pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou
 thiomorpholine,
 R¹² représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou NR¹³R¹⁴,
 30 R¹³ et R¹⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 ou bien R¹³ et R¹⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement
 substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote

- déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- 5 R²² représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,
- R²³ et R²⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical -CO-R²⁵,
- R²⁵ représentant un radical alkyle,
- 10 et R¹⁹, R²⁰ et R²¹ représentant, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR²⁶, ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou NR²⁷R²⁸,
- R²⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R²⁷ et R²⁸ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR²⁹, ou bien R²⁷ et R²⁸ formant ensemble avec l'atome d'azote un
- 15 hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- 20 R²⁹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR³⁰R³¹,
- R³⁰ et R³¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³⁰ et R³¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote
- 25 déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- soit un radical



dans lequel R³² représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
et T représente un radical -(CH₂)_m- avec m = 1 ou 2,

soit enfin un radical



dans lequel R^{33} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ ou $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$,

Σ représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

R^{34} et R^{35} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R^{36} et R^{37} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou $NR^{10}R^{11}$,

- 10 R^{10} et R^{11} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{12}$, ou bien R^{10} et R^{11} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle
- 15 pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

R^{12} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{13}R^{14}$,

- R^{13} et R^{14} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{13} et R^{14} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement
- 20 substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- et T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

- 25 Het représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 2 à 4 hétéroatomes, les chaînons comprenant des hétéroatomes étant choisis parmi $-O-$, $-S-$ et $-NR^{38}-$,

R^{38} , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkenyle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

- R^1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkenyle, allényle,
- 30 allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle, $-(CH_2)_8-Z^1R^{39}$, $-(CH_2)_8-COR^{40}$, aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle,

- arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{40}$, Z^1 et Z^2 représentant une liaison, -O-, -NR⁴¹- ou -S-,
- 5 R^{39} et R^{41} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle, R^{40} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁴²R⁴³, R^{42} et R^{43} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 10 allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy, et R^2 représente un atome d'hydrogène ;
- ou bien R^1 et R^2 , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un groupe carbonyle ;
- B représente un atome d'hydrogène ou un radical $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$, Z^3 représentant une liaison, -O-, -NR⁴⁵- ou -S-,
- 15 R^{44} et R^{45} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;
- Ω représente l'un des radicaux NR⁴⁶R⁴⁷, OR⁴⁸ ou SR⁴⁹, dans lesquels :
- R^{46} et R^{47} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{51}$, ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle desdits radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$, $-(CH_2)_k-COR^{51}$,
- 20 Z^4 et Z^5 représentant une liaison, -O-, -NR⁵²- ou -S-, ou R^{46} et R^{47} pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de -CH(R⁵³)-, -NR⁵⁴-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux $-(CH_2)_k-Z^6R^{55}$ et $-(CH_2)_k-COR^{56}$, pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,
- 30 Z^6 représentant une liaison, -O-, -NR⁵⁷- ou -S-, R^{50} et R^{52} , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,
- 35

- R⁵¹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou NR⁵⁸R⁵⁹,
R⁵⁸ et R⁵⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,
- 5 R⁵³ et R⁵⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{61}$,
Z⁷ représentant une liaison, -O-, -NR⁶²- ou -S-,
R⁶⁰ et R⁶² représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle,
- 10 arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$ et $-(CH_2)_k-COR^{64}$,
- 15 R⁶¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁶⁵R⁶⁶,
R⁶⁵ et R⁶⁶ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
Z⁸ représentant une liaison, -O-, -NR⁶⁷- ou -S-,
- 20 R⁶³ et R⁶⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,
R⁶⁴ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁶⁸R⁶⁹,
R⁶⁸ et R⁶⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 25 alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
R⁵⁵ et R⁵⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle,
- 30 aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^9R^{70}$ et $-(CH_2)_k-COR^{71}$,
R⁵⁶ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁷²R⁷³,
- 35 R⁷² et R⁷³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
Z⁹ représentant une liaison, -O-, -NR⁷⁴- ou -S-,

R⁷⁰ et R⁷⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

R⁷¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle ou NR⁷⁵R⁷⁶,

- 5 R⁷⁵ et R⁷⁶ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

et R⁴⁸ et R⁴⁹ représentant un radical phényle ou pyridyle, ledit radical phényle ou pyridyle étant, d'une part, substitué par 0 à 2 substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, hydroxy et halogène et, d'autre part, substitué :

- 10 (i) soit par un ou deux substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux ((C₁-C₆)alkyl)-R⁷⁷ ;

(ii) soit par deux substituants qui lorsqu'ils sont pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un cycle pyridyle ou tétrahydropyridyle,

- 15 R⁴⁹ peut être encore additionnellement substitué par deux substituants qui, pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, forment un cycle phényle,

R⁷⁷ représentant un radical NR⁷⁸R⁷⁹ ou morpholyn-1-yle, imidazol-1-yle, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yle, thiomorpholin-1-yle, pipérazin-1-yle ou pipérazin-1-yle substitué par un radical alkyle ou alkylcarbonyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone,

- 20 R⁷⁸ et R⁷⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, (CH₂)_pOH ou (CH₂)_p-pipéridyle,

ou encore R⁴⁸ et R⁴⁹ représentant un radical tétrazolyle, cyano ou -CO-R⁸⁰,

R⁸⁰ représentant un radical hydroxy, -OR⁸¹ ou -NR⁸²R⁸³,

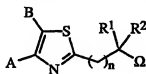
- 25 R⁸¹ représentant un radical (C₁-C₄)-alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le groupe constitué des radicaux hydroxy, (C₁-C₃)-alkoxy et (C₁-C₃)-alkylamino,

R⁸² et R⁸³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)-alkyle, ou encore, lorsque R⁸² représente un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₄)-alkyle, R⁸³ représente un radical hydroxy, (C₁-C₃)-alkoxy ou tétrazol-5-yle,

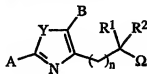
- 30 R⁴⁸ pouvant aussi représenter un atome d'hydrogène ;

g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

à l'exception toutefois des produits de formules générales (E) et (E')



(E)



(E')

dans lesquelles :

A représente un radical



dans lequel l'un des radicaux Q, R¹⁹, R²⁰ et R²¹ représente le groupe OH ou alkoxy,
deux autres étant des radicaux alkyle et le dernier un atome d'hydrogène ;

Y représente O ou S ;

B, R¹, R², n et Ω étant tels que définis précédemment ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un produit de formule générale (II).

3. Médicament selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés
suivants :

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-([méthyl(2-propynyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2-(((4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl)(méthyl)amino)-
acétonitrile ;
- 5-(((4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl)(méthyl)amino)-
pentanenitrile ;
- 6-(((4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl)(méthyl)amino)-
hexanenitrile ;

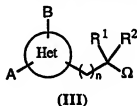
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[2-hydroxyéthyl](méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;
- 4-(2-[[benzyl(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-{2-[(méthyl-4-nitroanilino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- 5 - 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;
- {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl} méthylcarbamate de benzyle ;
- 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[méthyl(4-nitrobenzyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 10 - 4-(2-[[4-aminobenzyl](méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)-phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[4-nitrobenzyl]amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 4-(2-[[4-aminobenzyl]amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-
- 15 2-thiazoleméthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 20 - 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminobenzoyl)-
- 25 1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol ;
- 2-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-oxazoleéthanol ;

ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

4. Médicament selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine ;
- 5 - 2-[[[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-acétonitrile ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl]-phénol ;
- 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol ;
- 10 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

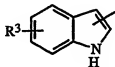
5. Produit caractérisé en ce qu'il correspond à la formule générale (III) :



dans laquelle :

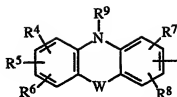
A représente

soit un radical



- 15 dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



- dans lequel R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ et R¹¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹², ou bien R¹⁰ et R¹¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R¹² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR¹³R¹⁴, R¹³ et R¹⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹³ et R¹⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R⁹ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹⁵, R¹⁵ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR¹⁶R¹⁷, R¹⁶ et R¹⁷ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹⁶ et R¹⁷ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR¹⁸-, dans lequel R¹⁸ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical



dans lequel Q représente -OR²², -SR²² ou -NR²³R²⁴, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR¹⁰R¹¹,

- 5 R¹⁰ et R¹¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹², ou bien R¹⁰ et R¹¹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle
- 10 pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

R¹² représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou NR¹³R¹⁴,

- R¹³ et R¹⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹³ et R¹⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement
- 15 substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

- R²² représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle
- 20 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,

R²³ et R²⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical -CO-R²⁵,

R²⁵ représentant un radical alkyle,

- 25 et R¹⁹, R²⁰ et R²¹ représentant, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR²⁶, ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou NR²⁷R²⁸,

R²⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R²⁷ et R²⁸ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR²⁹, ou bien R²⁷ et R²⁸ formant ensemble avec l'atome d'azote un
- 30 hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle

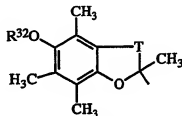
pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

R^{29} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{30}R^{31}$,

R^{30} et R^{31} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- 5 ou bien R^{30} et R^{31} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

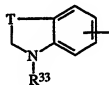
- 10 soit un radical



dans lequel R^{32} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

et T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2,

soit enfin un radical



dans lequel R^{33} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-E-NR^{34}R^{35}$ ou

- 15 $-E-CHR^{36}R^{37}$,

E représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

R^{34} et R^{35} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R^{36} et R^{37} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle

- 20 carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou $NR^{10}R^{11}$,

R^{10} et R^{11} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou

un groupe $-COR^{12}$, ou bien R^{10} et R^{11} formant ensemble avec l'atome d'azote un

hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes

incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

- 5 R¹² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR¹³R¹⁴,
R¹³ et R¹⁴ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou bien R¹³ et R¹⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement
substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote
10 déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine,
pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
et T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec m = 1 ou 2 ;

Het représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 2 à 4 hétéroatomes, les chaînons
comprenant des hétéroatomes étant choisis parmi -O-, -S- et -NR³⁸,

- 15 R³⁸, représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

R¹ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle,
allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle, $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$, $-(CH_2)_g-COR^{40}$, aryle, aralkyle,
arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle,
20 arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou
plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène,
alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{40}$,
Z¹ et Z² représentant une liaison, -O-, -NR⁴¹- ou -S-,
R³⁹ et R⁴¹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- 25 alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,
R⁴⁰ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle,
alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR⁴²R⁴³,
R⁴² et R⁴³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,
30 et R² représente un atome d'hydrogène ;

ou bien R¹ et R², pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un groupe
carbonyle ;

B représente un atome d'hydrogène ou un radical $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$,
 Z^3 représentant une liaison, -O-, -NR⁴⁵- ou -S-,
 R^{44} et R^{45} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

5 Ω représente l'un des radicaux NR⁴⁶R⁴⁷, OR⁴⁸ ou SR⁴⁹, dans lesquels :

R^{46} et R^{47} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ou
 $-(CH_2)_k-COR^{51}$, ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle,
 arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le
 10 groupement aryle ou pyridinyle desdits radicaux étant éventuellement substitué par un ou
 plusieurs substituants choisis parmi alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,
 $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$, $-(CH_2)_k-COR^{51}$,

Z^4 et Z^5 représentant une liaison, -O-, -NR⁵²- ou -S-,

ou R^{46} et R^{47} pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique
 15 de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de
 $-CH(R^{53})-$, -NR⁵⁴-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle, éventuellement substitué par un
 ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux $-(CH_2)_k-Z^6R^{55}$ et
 $-(CH_2)_k-COR^{56}$, pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une
 homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une
 20 morpholine ou une thiomorpholine,

Z^6 représentant une liaison, -O-, -NR⁵⁷- ou -S-,

R^{50} et R^{52} , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

R^{51} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy,
 25 allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou NR⁵⁸R⁵⁹,

R^{58} et R^{59} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

R^{53} et R^{54} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical
 $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$ ou $-(CH_2)_k-COR^{61}$,

30 Z^7 représentant une liaison, -O-, -NR⁶²- ou -S-,

R^{60} et R^{62} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle,
 arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le
 groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle,

35 aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement

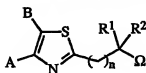
- substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$ et $-(CH_2)_k-COR^{64}$, R^{61} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou $NR^{65}R^{66}$,
- 5 R^{65} et R^{66} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle, Z^8 représentant une liaison, $-O-$, $-NR^{67}-$ ou $-S-$, R^{63} et R^{67} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,
- 10 R^{64} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou $NR^{68}R^{69}$, R^{68} et R^{69} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle, R^{55} et R^{57} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 15 alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyl, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyl étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, halogène,
- 20 nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, $-(CH_2)_k-Z^9R^{70}$ et $-(CH_2)_k-COR^{71}$, R^{56} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou $NR^{72}R^{73}$, R^{72} et R^{73} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
- 25 Z^9 représentant une liaison, $-O-$, $-NR^{74}-$ ou $-S-$, R^{70} et R^{74} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle, R^{71} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle ou $NR^{75}R^{76}$,
- 30 R^{75} et R^{76} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

et R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent un radical phényle ou pyridyle, ledit radical phényle ou pyridyle étant, d'une part, substitué par 0 à 2 substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, hydroxy et halogène et, d'autre part, substitué :

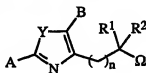
- (i) soit par un ou deux substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux ((C₁-C₆)alkyl)-R⁷⁷ ;
- (ii) soit par deux substituants qui lorsqu'ils sont pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un cycle pyridyle ou tétrahydropyridyle, étant entendu que lorsque le motif (i) est présent, le radical phényle ou pyridyle de R⁴⁸ ou R⁴⁹ peut être encore additionnellement substitué par deux substituants qui, pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, forment un cycle phényle, R⁷⁷ représentant un radical NR⁷⁸R⁷⁹ ou morpholyn-1-yle, imidazol-1-yle, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yle, thiomorpholin-1-yle, pipérazin-1-yle ou pipérazin-1-yle substitué par un radical alkyle ou alkylcarbonyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone, R⁷⁸ et R⁷⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- (CH₂)_pOH ou (CH₂)_p-pipéridyle,
- ou encore R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent un radical tétrazolyle, cyano ou -CO-R⁸⁰, R⁸⁰ représentant un radical hydroxy, -OR⁸¹ ou -NR⁸²R⁸³, R⁸¹ représentant un radical (C₁-C₄)-alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le groupe constitué des radicaux hydroxy, (C₁-C₃)-alkoxy et (C₁-C₃)-alkylamino,
- R⁸² et R⁸³ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)-alkyle, ou encore, lorsque R⁸² représente un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₄)-alkyle, R⁸³ représente un radical hydroxy, (C₁-C₃)-alkoxy ou tétrazol-5-yle, R⁴⁸ pouvant aussi représenter un atome d'hydrogène ;

- g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

à l'exception toutefois des produits de formules générales (E) et (E')



(E)



(E')

dans lesquelles :

A représente un radical



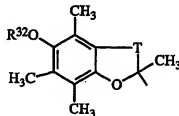
dans lequel l'un des radicaux Q, R¹⁹, R²⁰ et R²¹ représente le groupe OH ou alkoxy, deux autres étant des radicaux alkyle et le dernier un atome d'hydrogène ;

5 Y représente O ou S ;

B, R¹, R², n et Ω étant tels que définis précédemment ;

étant également entendu que :

- lorsque A représente un radical



dans lequel R³² représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,

10 T représentent un radical $-(CH_2)_2-$,

alors Ω ne représente pas l'un des radicaux phénoxy, phénylthio, phénylamino, phénylalkoxy, phénylalkylthio, phénylalkylamino substitués sur le groupe phényle par un radical amino ou nitro ;

- et lorsque A représente un radical



dans lequel

Q représente OR²²,

R²² représentant H, alkyle ou alkylcarbonyle,

et R¹⁹, R²⁰ et R²¹ représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe

5 OH ou un radical alkyle ou alkoxy,

alors Ω ne représente pas l'un des radicaux phénoxy, phénylthio, phénylamino, phénylalkoxy, phénylalkylthio, phénylalkylamino substitués sur le groupe phényle par un radical amino ou nitro ;

ou un sel d'un produit de formule générale (III).

10 6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-([méthyl(2-propynyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;

- 2-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthylamino)-acétonitrile ;

15 - 5-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthylamino)-pentanenitrile ;

- 6-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthylamino)-hexanenitrile ;

20 - 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;

- 4-(2-([benzyl(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;

- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-([4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;

- {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl}carbamate de benzyle ;

25 ou d'un sel de ces derniers.

7. A titre de médicament, un produit de formule générale (III) selon la revendication 5 ou 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.

8. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif au moins un produit de formule générale (II) telle que définie dans la revendication 2 ou de formule générale (III) telle que définie dans la revendication 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.
- 5 9. Utilisation d'un produit de formule générale (II) telle que définie dans la revendication 2 ou de formule générale (III) telle que définie dans la revendication 5, ou encore d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit, pour préparer un médicament destiné à inhiber les monoamine oxydases.
- 10 10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à inhiber la monoamine oxydase B.
11. Utilisation d'un produit de formule générale (II) telle que définie dans la revendication 2 ou de formule générale (III) telle que définie dans la revendication 5, ou encore d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la peroxydation lipidique.
- 15 12. Utilisation d'un produit de formule générale (II) telle que définie dans la revendication 2 ou de formule générale (III) telle que définie dans la revendication 5, ou encore d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit, pour fabriquer un médicament ayant à la fois une activité d'inhibition des monoamine oxydases et une activité d'inhibition de la peroxydation lipidique.
- 20 13. Utilisation selon l'une des revendications 9 à 12, caractérisée en ce que le médicament préparé est également destiné à traiter l'un des désordres ou l'une des maladies suivantes : la maladie de Parkinson, les démences séniles, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, la schizophrénie, les dépressions, les psychoses.





4

4 4

FR0002805

